

FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia
Brasileira,
6ª edição

Volume II – Monografias

Produtos Biológicos

Brasília
2019

PRODUTOS BIOLÓGICOS

DALTEPARINA SÓDICA	PB001-00
ENOXAPARINA SÓDICA	PB002-00
HEPARINA CÁLCICA	PB003-00
HEPARINA CÁLCICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB004-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR	PB005-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB006-00
HEPARINA SÓDICA BOVINA	PB007-00
HEPARINA SÓDICA SUÍNA	PB008-00
HEPARINA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB009-00
INSULINA	PB010-00
INSULINA HUMANA	PB011-00
INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB012-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO	PB013-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO E INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB014-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO	PB015-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO ESTENDIDA	PB016-00
INSULINA INJETÁVEL	PB017-00
INSULINA LISPRO	PB018-00
NADROPARINA CÁLCICA	PB019-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE)	PB020-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTILAQUÉTICO	PB021-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTICROTÁLICO	PB022-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE), ANTICROTÁLICO E ANTILAQUÉTICO	PB023-00
SORO ANTIBOTULÍNICO (TRIVALENTE)	PB024-00
SORO ANTICROTÁLICO	PB025-00
SORO ANTIDIFTÉRICO	PB026-00
SORO ANTIELAPÍDICO (BIVALENTE)	PB027-00
SORO ANTIESCORPIÔNICO	PB028-00
SORO ANTILONÔMICO	PB029-00
SORO ANTILOXOSCÉLICO (TRIVALENTE)	PB030-00
SORO ANTIRRÁBICO	PB031-00
SORO ANTITETÂNICO	PB032-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A PARA USO HUMANO	PB033-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A,B PARA USO HUMANO	PB034-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-B PARA USO HUMANO	PB035-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-RH (ANTI-D, ANTI-C, ANTI-E, ANTI-C, ANTI-E E ANTI-CW) PARA USO HUMANO	PB036-00
SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO	PB037-00
TINZAPARINA SÓDICA	PB038-00
TOXOIDE TETÂNICO ADSORVIDO	PB039-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO ADULTO	PB040-00

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO INFANTIL	PB041-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS	PB042-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB043-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, HEPATITE B (RECOMBINANTE) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB044-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB045-00
VACINA BCG	PB046-00
VACINA CAXUMBA (ATENUADA)	PB047-00
VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)	PB048-00
VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB049-00
VACINA HEPATITE B (RECOMBINANTE)	PB050-00
VACINA INFLUENZA (ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE, INATIVADA)	PB051-00
VACINA INFLUENZA (FRAGMENTADA, INATIVADA)	PB052-00
VACINA MENINGOCÓCICA ACWY (POLISSACARÍDICA)	PB053-00
VACINA MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA)	PB054-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (ATENUADA)	PB055-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA)	PB056-00
VACINA RAIVA (INATIVADA)	PB057-00
VACINA ROTAVÍRUS HUMANO (ATENUADA)	PB058-00
VACINA RUBÉOLA (ATENUADA)	PB059-00
VACINA SARAMPO (ATENUADA)	PB060-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA	PB061-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA E VARICELA (ATENUADA)	PB062-00
VACINA SARAMPO, RUBÉOLA	PB063-00
VACINA VARICELA (ATENUADA)	PB064-00
VACINAS PARA USO HUMANO	PB065-00

VACINA ROTAVÍRUS HUMANO (ATENUADA)

Vaccinum rotaviri vivum perorale

A vacina rotavírus (atenuada) é obtida a partir de um ou mais sorotipos de uma cepa viva atenuada do rotavírus humano, cultivada em um substrato celular adequado. É apresentada como suspensão aquosa homogênea transparente ou liofilizada a ser reconstituída imediatamente para resultar em uma suspensão ligeiramente turva. A vacina pode apresentar coloração devido à presença de um indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e um sistema de banco de células, e o método deve demonstrar produção de vacinas com consistência e cumprir com os requisitos para imunogenicidade, segurança e estabilidade. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis, provenientes de um banco de células primário. O vírus na vacina final não deve ter um número maior de passagens do que aquelas utilizadas para preparar a vacina empregada nos estudos clínicos. A cepa de cada um dos sorotipos do vírus utilizados para o preparo do lote-semente primário deve possuir registros históricos, quanto sua origem e manipulações subsequentes, assim como cumprir com os controles de identidade, concentração de vírus e agentes adventícios. Culturas intermediárias de vírus ou inóculos de produção são submetidas aos ensaios de identidade, esterilidade, concentração de vírus e agentes adventícios. As suspensões virais monovalentes ou a mistura de várias suspensões obtidas para a produção da vacina é controlada quanto à identidade, esterilidade, agentes adventícios e concentração de vírus. A suspensão viral monovalente é então purificada por um método adequado para a remoção de resíduos celulares e, antes da formulação, deve ser avaliada quanto à concentração viral, esterilidade e ADN celular residual.

O produto acabado a granel é obtido pela mistura de uma ou várias suspensões virais monovalentes purificadas, podendo conter mais do que um sorotipo e substâncias estabilizadoras que não alteram a eficácia do produto. Antes do envase, a vacina a granel é submetida ao teste de esterilidade.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Utilizar um ensaio imunológico com anticorpos específicos para cada tipo de vírus que compõe a vacina.

B. Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Por *Infectividade em células*

O ensaio é baseado na visualização de áreas infectadas de uma monocamada de células MA-104, Vero ou outras células suscetíveis cultivadas em meio de cultura adequado e não deve ocorrer interferência ou potencialização entre os sorotipos presentes na vacina. O doseamento da vacina rotavírus é realizado em pelo menos três frascos de amostra e um frasco da vacina referência em triplicata para validar o ensaio. Caso a vacina possua mais que um sorotipo de rotavírus, calcular o título individualmente por um método que demonstre especificidade. Calcular o título da vacina por um método estatístico adequado e expressar em \log_{10} CCID₅₀ (dose 50% infectante cultura de célula) por dose.

Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre os três frascos da vacina seja de, no máximo, $0,5 \log_{10}$ CCID₅₀; (c) o intervalo de confiança ($P = 0,95$) da concentração estimada de vírus da vacina de referência para as três replicatas combinadas seja menor do que $\pm 0,3 \log_{10}$ CCID₅₀; (d) o efeito citopático (ECP) seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

O ensaio deve ser repetido se o intervalo de confiança ($P = 0,95$) da concentração combinada do vírus da vacina for maior do que $\pm 0,3 \log_{10}$ CCID₅₀ (ou valor equivalente expresso na unidade do método utilizado para o ensaio). Os dados gerados a partir de ensaios válidos devem ser combinados por métodos estatísticos adequados para calcular a concentração de vírus da amostra. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da concentração de vírus combinados deve ser menor do que $\pm 0,3 \log_{10}$ CCID₅₀.

O título mínimo de cada sorotipo viral é fornecido pelo produtor à autoridade regulatória nacional, de acordo com a análise dos resultados dos estudos clínicos.

B. Por *Ensaio baseado na comparação da capacidade da vacina para produzir ARN viral*

Para cada lote utilizar pelo menos três frascos de amostra e um frasco da vacina referência em triplicata. Infectar culturas de células em placas de microtitulação com diluições seriadas da amostra em teste e da vacina de referência. Após incubação para permitir a replicação do vírus, o ARN viral nos poços individuais é liberado a partir das células e quantificado por *Técnicas de amplificação de ácidos nucléicos (5.5.1.10)*, como a reação quantitativa em tempo real da transcriptase reversa da polimerase em cadeia (RT-PCR). Calcular a concentração de vírus individual para cada recipiente de vacina contra a preparação de referência, bem como as concentrações combinadas de vírus correspondentes, utilizando método estatístico adequado. A estimativa combinada da concentração de vírus para os três frascos de vacina não pode ser menor do que o indicado no rótulo.

Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle negativo deve se mostrar inequivocamente negativo; (b) o controle positivo deve mostrar reação positiva; (c) no controle de células não devem ser observadas alterações nas células não-infectadas; (d) no controle de células contaminadas com ARN viral deve haver detecção positiva; (e) as curvas de dose-resposta devem resultar em uma inclinação significativa e sem desvios significativos de linearidade ou paralelismo.

O ensaio deve ser repetido se o intervalo de confiança ($P = 0,95$) da concentração combinada do vírus da vacina for maior do que $\pm 0,3 \log_{10} \text{CCID}_{50}$ (ou valor equivalente expresso na unidade do método utilizado para o ensaio). Os dados gerados a partir de ensaios válidos devem ser combinados por métodos estatísticos adequados para calcular a concentração de vírus da amostra. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da concentração de vírus combinados deve ser menor do que $\pm 0,3 \log_{10} \text{CCID}_{50}$.

O título mínimo de cada sorotipo viral é fornecido pelo produtor à autoridade regulatória nacional, de acordo com a análise dos resultados dos estudos clínicos.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Doseamento*. Incubar a amostra da vacina a 37°C , por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina pode perder, no máximo, $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}/\text{dose}$, em relação ao título da vacina conservada em condições adequadas de temperatura. A vacina em teste não pode apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.